

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-279065

(43)Date of publication of application : 12.10.1999

(51)Int.Cl.

A61K 31/725

A61K 31/725

A61K 9/08

A61K 31/56

A61K 45/00

(21)Application number : 10-096901

(71)Applicant : SHISEIDO CO LTD

(22)Date of filing : 25.03.1998

(72)Inventor : BABA TAKAAKI

(54) INFLAMMATION TREATING AGENT FOR LOCAL ADMINISTRATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an inflammation treating agent useful for a disease accompanying an inflammation generated at a joint such as chronic rheumatism by blending a hyaluronic acid and a water soluble anti-inflammatory agent to make a preparation and performing a sterilizing treatment.

SOLUTION: This inflammation treating agent for local administration is obtained by blending (A) a hyaluronic acid having preferably 400,000-5,000,000 molecular weight or its salt (e.g. sodium hyaluronate) with (B) a water-soluble anti-inflammatory agent (a steroidal agent such as sodium dexamethasone phosphate and sodium betamethasone salicylate, and a non steroidal agent such as sodium salicylate) to make a preparation and then performing a sterilizing treatment by a filtering sterilizing method by using preferably a filter of 0.22 μm or 0.45 μm . Further, it is preferable to use the above component (A) by dissolving with water or a water soluble solvent to form ≥ 0.5 w/v% concentration.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

19.11.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-279065

(43) 公開日 平成11年(1999)10月12日

(51) IntCl⁴
A 6 1 K 31/725
9/08
31/56
45/00

識別記号
A B E
A B G

F I
A 6 1 K 31/725
9/08
31/56
45/00
A B E
A B G
F

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平10-96901
(22) 出願日 平成10年(1998) 3 月25日

(71) 出願人 000001959
株式会社資生堂
東京都中央区銀座7丁目5番5号
(72) 発明者 馬場 隆明
神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株
式会社資生堂第二リサーチセンター内
(74) 代理人 弁理士 長谷川 洋子

(54) 【発明の名称】 局所投与炎症治療剤

(57) 【要約】

【課題】 慢性リウマチなどの関節に起こる炎症を伴う疾患に有効な無菌化された局所投与炎症治療剤を提供する。

【解決手段】 ヒアルロン酸またはその塩と水溶性抗炎症剤を配合して製剤とし、これを無菌化处理してなる、局所投与炎症治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒアルロン酸またはその塩と水溶性抗炎症剤を配合して製剤とし、これを無菌化处理してなる、局所投与炎症治療剤。

【請求項2】 ヒアルロン酸の塩がヒアルロン酸ナトリウムである、請求項1記載の局所投与炎症治療剤。

【請求項3】 水溶性抗炎症剤が水溶性ステロイド剤、水溶性非ステロイド剤の中から選ばれる1種または2種以上である、請求項1または2記載の局所投与炎症治療剤。

【請求項4】 ろ過滅菌法により無菌化处理する、請求項1～3のいずれか1項に記載の局所投与炎症治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は局所投与製剤に関する。さらに詳しくは、慢性リウマチなどの関節に起こる炎症を伴う疾患に有効な、無菌化された局所投与製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、整形外科領域においては、ヒアルロン酸ナトリウム製剤は変形性関節炎および慢性関節リウマチなどの適応性に対して臨床効果が認められている。また、重度の炎症を伴う疾患に対しては抗炎症剤が併用投与されている。これら併用投与の方法としては、経口投与、注射剤による投与などの方法が挙げられ、例えば後者の場合、通常、ヒアルロン酸ナトリウム製剤を局所に注射した後、抗炎症剤を注射する方法がとられている。

【0003】しかしながら、この場合、抗炎症剤注射剤の水溶液によりヒアルロン酸ナトリウム製剤が希釈され本来の粘性が維持できなくなることや、抗炎症剤が局所に滞留し、炎症部位に到達しにくく、分散性に劣るという問題があった。そのため抗炎症剤を治療上必要な量を投与しても、十分な併用効果が得られないという問題があった。

【0004】一方、製剤中にヒアルロン酸ナトリウム製剤と抗炎症剤とを配合した炎症治療剤が特開平3-236330号公報等に示されている。しかしながら該公報に記載のものは難水溶性の非ステロイド剤をヒアルロン酸またはその塩の水溶液に配合しているために、ヒアルロン酸ナトリウム製剤の無菌処理に有効なろ過滅菌処理ができず、滅菌に加熱処理を必要とすることからヒアルロン酸ナトリウム製剤の粘性の低下、抗炎症剤の分解等の問題がある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記事情に鑑みてなされたもので、ヒアルロン酸ナトリウム製剤と抗炎症剤との併用投与、およびヒアルロン酸ナトリウム製剤と抗炎症剤とを配合した炎症治療剤において従来問題とされてきた点を解決し、ヒアルロン酸ナトリウム製

剤の粘性の低下がなく、抗炎症剤が局所に滞留せずに炎症部位に到達し、十分な炎症治療効果を有する、無菌化された局所投与製剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、水溶性の抗炎症剤に着眼し、水溶性抗炎症剤とヒアルロン酸ナトリウム製剤とを配合することにより、ヒアルロン酸ナトリウム製剤の本来の粘性を低下させることなく、無菌化された局所投与製剤が得られることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】すなわち本発明は、ヒアルロン酸またはその塩と水溶性抗炎症剤を配合して製剤とし、これを無菌化处理してなる局所投与製剤に関する。

【0008】ここで、ヒアルロン酸の塩がヒアルロン酸ナトリウムであるのが好ましい。

【0009】また、水溶性抗炎症剤が水溶性ステロイド剤、水溶性非ステロイド剤の中から選ばれる1種または2種以上であるのが好ましい。

【0010】また、上記無菌化处理がろ過滅菌法により行われるのが好ましい。

【0011】

【発明の実施の形態】以下、本発明について詳述する。

【0012】本発明に用いられるヒアルロン酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、低級アルキル(C₁～C₅)アミン塩などが挙げられる。中でもナトリウム塩が好ましく用いられる。

【0013】本発明で用いられるヒアルロン酸またはその塩は、動物由来の抽出物でも発酵法により得られたものでも用いることができる。ヒアルロン酸またはその塩の分子量は、特に限定されないが、抗炎症などの薬理作用の点から好ましくは40万～500万であり、投与時の便利性の点なども考慮すると40万～300万のものが最も好ましい。

【0014】ヒアルロン酸またはその塩は、水または水性溶媒に溶解させて用いるが、適度な曳糸性を得るためには0.5w/v%以上が好ましく、さらには、0.8～1.2w/v%が好ましい。より分子量の大きいヒアルロン酸またはその塩はより低い濃度で十分な効果が得られることはいうまでもない。

【0015】本発明に用いられる水溶性抗炎症剤は、リン酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、リン酸プレドニゾンナトリウム等のステロイド剤や、サリチル酸ナトリウム等の非ステロイド剤が挙げられる。これらは1種または2種以上を用いることができる。

【0016】水溶性抗炎症剤は治療に必要な配合量を、ヒアルロン酸またはその塩と同時に水または水性溶媒に溶解させるか、または、それぞれを溶解した溶液を混合して用いることができる。

3

【0017】本発明の局所投与炎症治療剤は、ヒアルロン酸またはその塩と、水溶性抗炎症剤とを配合した製剤を無菌化処理して得られる。

【0018】製剤の滅菌処理にはフィルターによるろ過滅菌を行うのが最も好ましい。フィルターは、0.22 μm または0.45 μm フィルターのものが好ましく用いられる。ろ過滅菌は公知の方法によることができる。

【0019】このように非加熱の滅菌処理を行うことにより、ヒアルロン酸またはその塩の水溶液の粘性を低下することなく、また抗炎症剤の有する薬理効果を損なうことなく、無菌化された製剤を得ることができる。

【0020】加熱滅菌法では、121℃、15分間などの加熱条件でオートクレーブ滅菌処理を行った場合、ヒ*

(実施例1)

リン酸デキサメタゾンナトリウム	0.25
ヒアルロン酸ナトリウム (分子量100万)	1.0
リン酸水素ナトリウム	0.06
リン酸二水素ナトリウム	0.005
塩化ナトリウム	0.85
注射用水	適量

(製法) 上記各成分を混合し、0.22 μm フィルターを用いてろ過滅菌を行い、無菌製剤とした。

【0024】(比較例1) 実施例1において、リン酸デキサメタゾンナトリウムの代わりに油溶性薬剤であるデキサメタゾン配合し、ヒアルロン酸ナトリウム溶液に分散させた以外は、実施例1と同様の配合成分で製剤を調製した。これをろ過滅菌により無菌化しようとしたところ、フィルターの目が詰まり、ろ過滅菌ができず、無*

(実施例2)

リン酸デキサメタゾンナトリウム	0.25
ヒアルロン酸ナトリウム (分子量200万)	1.0
リン酸水素ナトリウム	0.06
リン酸二水素ナトリウム	0.005
塩化ナトリウム	0.85
注射用水	適量

(製法) 上記各成分を混合し、0.22 μm フィルターを用いてろ過滅菌を行い、無菌製剤とした。

【0028】(比較例3) 実施例2において、リン酸デキサメタゾンナトリウムの代わりに油溶性薬剤であるデキサメタゾン配合し、ヒアルロン酸ナトリウム溶液に分散させた以外は、実施例2と同様の配合成分で製剤を調製した。これをろ過滅菌により無菌化しようとしたところ、フィルターの目が詰まり、ろ過滅菌ができず、無

(実施例3)

サリチル酸ナトリウム	1.0
ヒアルロン酸ナトリウム (分子量100万)	1.0
リン酸水素ナトリウム	0.06
リン酸二水素ナトリウム	0.005
塩化ナトリウム	0.85
注射用水	適量

4

*アルロン酸の分子量が低下し、製剤の粘性が低下することや、抗炎症剤が分解されるため問題があり、また、緩和な加熱条件では無菌製剤が得られないことから、本製剤に適した滅菌法ではない。

【0021】本発明の配合剤には、本発明の効果を損なわない範囲内で、薬学的に許容できる安定化剤、防腐剤、pH調整剤、等張化剤などを配合することができる。

【0022】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれによってなんら限定されるものでない。なお、配合量は重量%である。

【0023】

※菌化製剤を得ることができなかった。

【0025】(比較例2) 実施例1において、ろ過滅菌の代わりにオートクレーブ滅菌(121℃、15分間)を行った以外は、実施例1と同様にして製剤を得た。

【0026】(対照例1) 実施例1において、リン酸デキサメタゾンナトリウムを配合しなかった以外は、実施例1と同様にしてろ過滅菌を行い、無菌製剤とした。

【0027】

菌化製剤を得ることができなかった。

【0029】(比較例4) 実施例2において、ろ過滅菌の代わりにオートクレーブ滅菌(121℃、15分間)を行った以外は、実施例2と同様にして製剤を得た。

【0030】(対照例2) 実施例2において、リン酸デキサメタゾンナトリウムを配合しなかった以外は、実施例2と同様にしてろ過滅菌を行い、無菌製剤とした。

【0031】

(製法) 上記各成分を混合し、0.45 μ mフィルターを用いてろ過滅菌を行い、無菌製剤とした。 * 【0032】

(実施例4)

グリチルリチン酸ジカリウム	0.5
ヒアルロン酸ナトリウム (分子量100万)	1.0
リン酸水素ナトリウム	0.06
リン酸二水素ナトリウム	0.005
塩化ナトリウム	0.85
注射用水	適量

(製法) 上記各成分を混合し、0.45 μ mフィルターを用いてろ過滅菌を行い、無菌製剤とした。 10 ※滅菌前後の製剤粘度をB型回転粘度計 (ロータNo. 4、12rpm) で測定した。結果を表1に示す。

【0033】 [粘性測定] 上記実施例1~2、比較例2 【0034】
~4、対照例1~2につき、ろ過またはオートクレーブ※ 【表1】

	粘 性	
	ろ過またはオートクレーブ滅菌前 (cp)	ろ過またはオートクレーブ滅菌後 (cp)
実施例1 (ヒアルロン酸Na分子量100万)	14,500	14,500
比較例1 (油性性薬剤配合)	13,500	—
比較例2 (オートクレーブ滅菌)	14,500	1,450
対照例1 (抗炎症剤除去品)	14,500	14,500
実施例2 (ヒアルロン酸Na分子量200万)	16,250	16,250
比較例3 (油性性薬剤配合)	16,000	—
比較例4 (オートクレーブ滅菌)	16,250	1,950
対照例2 (抗炎症剤除去品)	16,250	16,250

【0035】 表1の結果から明らかなように、本発明品は、ヒアルロン酸ナトリウム溶液にリン酸デキサメタゾンナトリウム (水溶性抗炎症剤) を配合しても、粘度の低下がみられない。また、本発明処方において、リン酸デキサメタゾンナトリウムの代わりにデキサメタゾン (油性性薬剤、粉末) をヒアルロン酸ナトリウム溶液に分散させたものは、ろ過前においてやや粘度の低下がみられる。また、オートクレーブ滅菌により粘性が著しく低下することがわかる。

【0036】 [無菌化検査] 実施例1~4の製剤において、ろ過前後の溶液をSCD培地中で培養 (37℃、2週間) し、細菌の発育を調べた。結果を表2に示す。

【0037】

【表2】

	細菌の発育	
	ろ過前	ろ過後
実施例1	(+)	(-)
実施例2	(+)	(-)
実施例3	(+)	(-)
実施例4	(+)	(-)

【0038】 (+) : 細菌の発育を認めた (-) : 細菌の発育を認めなかった

【0039】

【発明の効果】 以上詳述したように本発明によれば、慢性リウマチなどの関節に起こる炎症を伴う疾患に有効な、無菌化された局所投与製剤が提供される。